

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Alain, Emile, Julien, Henri CAZAUX

Né le 4 Octobre 1933, à NANCY (Meurthe-&-Moselle)

Présentée et soutenue publiquement le 10 Janvier 1961

ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE DE QUELQUES
NOUVEAUX ARYLOXYMETHYL-2
DIALCOYLAMINOMETHYL-2 PROPANE DIOLS-1,3
ET DE LEURS SELS D'AMMONIUM QUATERNAIRE

Président : Monsieur Jean CHEYMOL (Professeur)

D. P. TAIB

8. Rue Casimir Delavigne
PARIS - VI°

1962

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1962

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Alain, Emile, Julien, Henri C A Z A U X
Né le 4 Octobre 1933 à NANCY
(Meurthe-et-Moselle)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le 10 Janvier 1961

-:-

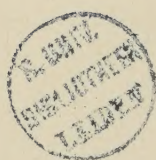
ETUDE PHARMACOLOGIQUE DE QUELQUES NOUVEAUX
ARYLOXYMETHYL-2 DIALCOYLAMINOMETHYL-2 PROPANE
DIOLS-1,3
ET DE LEURS SELS D'AMMONIUM QUATERNAIRE

-:-:-:-

Président : Monsieur Jean CHEYMOL (Professeur)

-:-

D. P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1962



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T), AUBIN (A), BERNARD (H), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), DEBRE (R), FEY (B), GASTINEL (P), HALPHEN (E), HAZARD (R), HEUYER (G), LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LEVY-SOLAL (E), LIAN (C), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R), MOREAU (R), MOULONGUET (P), OLIVIER (E), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D), QUENU (J), RICHET (C), SENEQUE (J), STROHL (A), TANON (L).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR Jean VERNE
2e ASSESSEUR Gaston CORDIER

I - PROFESSEURS

I^o- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.F) { SCHAPIRA (G)
Biologie appliquée à l'Educa- tion physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J)
Hygiène et médecine préventive	JANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P)

MM.

Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et thérapeutique gé- nérales	BOUDIN (G)
Pharmacologie	CHEYMOL (J)
Physiologie	{ BINET (L)
	{ BARGETON (D)
Physiologie et pathologie obsté- tricale	LEPAGE (F)
	{ DOGNON (A)
Physique médicale	{ DJOURNO (A)
	DESGREZ (H)
Radiologie médicale	
Technique chirurgicale et Chirur- gie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M)

b) Professeurs à titre personnel:

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P)
	{ POLONOVSKI (J)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Embryologie	TUCHMANN (H)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M)
Parasitologie	BRUMPT (L.C)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J)
Physiologie	PARROT (J)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L)

2°- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires

Clinique carcinologique chirur- gicale (Necker)	REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M)
(Beaujon	LORTAT-JACOB (J.L)
(Cochin	LEGER (L)
Cliniques chi- (Hôtel-Dieu	PATEL (J)
rurgicales (Pitié	CORDIER (G)
(Saint-Antoine	GOSSET (J)
(Salpêtrière	SICARD (A)
(Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédi- que et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire (Broussais)	F. de GAUDART d'ALLAINES

MM.

Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)
(Boucicaut	LENEGRE (J)
(Broussais	SOULIE (P)
(Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L)
Cliniques médi- (Cochin	BROUET (G)
cales (Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
(Lariboisière	SEZE (S.de)
(Pitié	DREYFUS (G)
(Saint-Antoine	KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L.de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
Cliniques obs- (Baudelocque	LACOMME (M)
tétricales (Foch (Suresnes)	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J)

MM.

Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngolo- gique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent- de-Paul)	LELONG (M)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)
Clinique de rhumatologie mé- dicale et sociale (Cochin)	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirur- gicale (Vaugirard)	ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P)
Séméiologie médicale	DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirur- gicales	POILLEUX (F)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R)
Hygiène et clinique de la pre- mière enfance (Trousseau)	TURPIN (R)

b) Professeurs à titre personnel :

	{ BOUR (H)
Médecine	{ LHERMITTE (F)
	{ PEQUIGNOT (H)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS
AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.

	{ CABROL (C)
Anatomie	{ GOUINAUD (C)
	{ GILLOT (C)
	{ OLIVIER (G)
	{ GAUTHIER-VILLARS (Mlle P)
	{ pr.s.ch.
Anatomie pathologique	{ ABELANET (R)
	{ BUSSET (F)

MM.

Anatomie pathologique	(CHOMETTE (G) (GOUYGOU (Ch)m.conf. (NEZELOFF (Ch.) (ORCEL (L) (PAILLAS (J)
Anesthésiologie	(KERN (E.) (VOURE'H (G) (BARBIER (P) (CHRISTOL (D) (Le MINOR (L) (TOURNIER (P)
Bactériologie	(BAULIEU Et.m.conf. (BOURILLON (R) (CARTIER (P) (DREYFUS (J.Cl.) (GONNARD (P) (KRUH (J) (JEROME (H)
Biologie appliquée à l'Educa- tion Physique et aux Sports	PLAS (F)
Carcinologie	(BOIRON (M) (DENOIX (P) (MATHE (G) (SELIGMANN (M) (CIVATTE (J) (DUPERRAT (B) (LEDOUX-LEBARD (G) (BESSIS (M) (BILSKI-PASQUIER (G) (DAUSSET (J) (DUHAMEL (G) (COUJARD (R)pr.s.ch. (MAROIS (M) (RACADOT (J) (BESANCON (F) (CORNET (A) (BOYER (J)pr.s.ch. (BLANCHER (G) (CORRE-HURST (Mme L) (SAPIN-JALOUSTRE (H) (BASTIN (R) (DUPONT (V)
Dermato-Syphiligraphie	
Electro-Radiologie	
Hématologie	
Histologie	
Hydrologie	
Hygiène	
Maladies infectieuses	

MM.

	(DEROBERT (L)pr.s.ch.
	(FOURNIER (E)
Médecine légale	(GUENIOT (M)
	(HADENGUE (A)
Médecine du travail	(ALBAHARY (C)
Neuro-Chirurgie	(PERTUISET (B)
	(GRANJON (A)
	(HERVET (E)
	(Le LORIER (G)
	(LEVY (J)
Obstétrique	(MORIN (P)
	(MUSSET (R)
	(ROBEY (M)
	(SENEZE (J)
	(SUREAU (C)
	(THOYER-ROZAT (J)
	(BREGEAT (P)
Ophtalmologie	(DUBOIS (A)
	(SARAUX (H)
	(JUDET (R)
Orthopédie	(MEARY (R)
	(POSTEL (M)
	(RAMADIER (J)
Oto-rhino-Laryngologie	(DEBAIN (J)
	(PIALOUX (P)
Parasitologie	(GOLVAN (Y)
	(LAPIERRE (J)
	(BARCAT (J)
	(BINET (J.P)
	(CAUCHOIX (J)
	(CERBONNET (G)
	(CHATELIN (C.L)
	(DUBOST (Ch.)
Pathologie chirurgicale	(DUBOST (Cl.)
	(FAUREL (J)
	(FLABEAU (F)
	(GARBAY (M)
	(GARNIER (H)
	(Cl.de)GAUDART-d'ALLAINES
	(GERMAIN (A)
	(LATASTE (J)
	(LEVEQUE (B)
	(LOYGUE (J)
	(MERCADIER (M)

	MM.
Pathologie chirurgicale	(NATALI (J)
	(PELLERIN (D)
	(PERROTIN (J)
	(ROBERT (H)
Pathologie exotique	(THOMERET (G)
	(SCHNEIDER (J)
	(BENHAMOU (J.P)
	(BERTHAUX (P)
	(BOIVIN (P)
Pathologie expérimentale	(CROSNIER (J)
	(HARTMANN (L)
	(LOEPER (J)
	(MAURICE (J)
	(MIKOL (Cl)
	(RICHTT (G)
	(AUSSANNAIRE (M)
	(BOUVIER (J)
	(BOUVRAIN (Y)
	(BRICAIRE (H)
	(BRISSAUD (H)
	(BROCARD (H)
	(BUGE (A)
	(CATINAT (J)
	(CHRETLEN (J)
	(COBLENTZ (B)
	(CONTAMIN (F)
Pathologie médicale	(COURY (C)
	(ETIENNE (J.P)
	(FREZAL (J)
	(FRITEL (D)
	(HENNEQUET (A)
	(HIMBERT (J)
	(HOUSSET (E)
	(LAROCHE (Cl)
	(LESOBRE (R)
	(MACREZ (C)
	(MOREAU (L)
	(NICK(J)
	(ROYER (P)
	(TOURNEUR (R)
	(WOLFROMM (R)
	(JOSEPH (R)
Pédiatrie-Puériculture	(LAFOURCADE (J)
	(LEFERCQ (G)
	(MANDE (R)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	{ MOZZICONACCI (P)
	{ POLONOVSKI (C)
	{ ROSSIER (A)
	{ VIALATTE (J)
Pharmacologie	{ BOISSIER (J)
	{ LECHAT (P)
	{ BARRES (G)
	{ DEJOURS (P)
	{ DURAND (J)
Physiologie	{ GIRARD m.conf.
	{ HUGELIN (A)
	{ SCHERRER (J)
	{ CHANTEUR (J)
	{ GOUGEROT (L)m.conf.
	pr.s.ch.
	{ GREMY (F.)m.conf.
Physique médicale	{ MILHAUD (G)
	{ PELLERIN (P)
	{ ROUCAYROL (J.Cl)
	{ TUBIANA (M) m.conf.
	{ KREIS (B)
Pneumo phtisiologie	{ MEYER (A)
	{ RENAULT (P)
Psychiatrie	{ PICHOT (P)
	{ DENIKER (P)
Psychiatrie infantile	{ DUCHE (D)
	{ FLAVIGNY (H)
	{ LAPRESLE (J)
Rhumatologie	{ DELBARRE (F)
	{ CERNEA (P)
Stomatologie	{ CHAPUT (Mme A.)m.c.agr.
	{ GRELIET (M)
	{ CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	{ LAMOTTE (M)
	{ MARCHE (J)
	{ AUVERT (J)
Urologie	{ MOULONGUET (A)
	{ QUENU (I)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES
DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
(A) à titre permanent

	MM.
Anatomie	DEBRYE (J)

	MM.
Clinique chirurgicale	{ ABOULKER (P) AMELINE (A) pr.s.ch. VERNE (J.M)
Clinique médicale	{ FERRAULT (M) RAMBERT (P) THIEFFRY (S)
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J) MAYER (M)
Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P) OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngolo- gique	MADURO (R)
Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R)
Clinique psychiatrique	BARUK (H)
Clinique urologique	KUSS (R)

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) Pr.s.ch.

V - CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté ..	M. LENA (J)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G)
Conservateur en Chef de la Bi- bliothèque	{
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	{ M.le Docteur HAHN (A)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P)
	{ Mmes CONTET (J), FORGET (F)
Bibliothécaires	{ Mlles LAURENT (H), Le NOIR (G)
	{ QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 decembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les disser-
tations qui lui seront présentées, doivent être considé-
rées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend
leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Maîtres,

En reconnaissance de leur
enseignement.

A mes Parents,

Qu'ils veuillent bien trouver
dans ce travail le modeste
témoignage de mon affection
et de ma gratitude.

A Monsieur le Professeur Jean CHEYMOL,

Professeur de Pharmacologie à la Faculté
de Médecine de Paris,
Officier de la Légion d'Honneur,

Qui a bien voulu nous faire
l'honneur de présider cette
thèse dont il nous a inspiré
le sujet. Nous avons trouvé
dans son laboratoire de
l'Institut de Pharmacologie
de la Faculté de Médecine
de Paris la substance de
ce travail.

Qu'il veuille accepter le témoi-
gnage de notre reconnaissance
pour l'enseignement et les
conseils qu'il nous a donnés
et l'assurance de notre pro-
fonde gratitude et de notre
respectueux attachement.

A Monsieur CHABRIER de la SAUINIÈRE,

Nous lui sommes reconnaissant de
l'accueil qu'il a bien voulu
nous faire, de la confiance qu'il
nous a accordée, de la bienveil-
lance qu'il a eue à notre égard.

Puisse-t-il trouver dans ce
travail l'expression de notre
gratitude et de notre profond
attachement.

A Monsieur le Docteur André SOUBIRAN,

Pour la vocation qu'il a suscitée
et a su entretenir,

Qu'il veuille accepter ici le
témoignage de notre attache-
ment et de notre profonde
gratitude.

A tous les membres du laboratoire de
pharmacologie de la Faculté de Médecine
de Paris qui nous ont guidé et ont bien
voulu nous conseiller dans ce travail.

Qu'ils trouvent ici le témoignage de notre
reconnaissance.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DE QUELQUES NOUVEAUX
ARYLOXYMETHYL-2 DIALCOYLAMINOMETHYL -2 PROPANE
DIOLS-1,3
ET DE LEURS SELS D'AMMONIUM QUATERNAIRE
-:-:-:-

INTRODUCTION

-:-

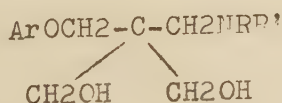
Y.H. BEASLEY, V. PETROV et S. STEPHENSON (1) ont décrit quelques aryloxypropanolamines du type (I) et reconnu les puissantes propriétés analgésiques de certaines d'entre elles.

Dans le cadre des recherches effectuées à l'Institut de Pharmacologie sous la direction de Monsieur le Professeur Jean CHEYMOL sur les dérivés du penta-érythritol (II) il nous a été proposé d'étudier les propriétés pharmacodynamiques et plus spécialement l'activité analgésique de nouveaux aryloxyméthyl-2 diacylaminométhyl-2 propane diol -1,3 et de leurs sels d'ammonium quaternaire dont la structure s'apparente à celle des aryloxypropanolamines (I) de Y.H. BEASLEY, V. PETROV et S. STEPHENSON.



(I)

(II)



(III)

(1) Y.H. BEASLEY, V. PETROV et S. STEPHENSON
J. Pharm. Pharmacol. 1958 10 47

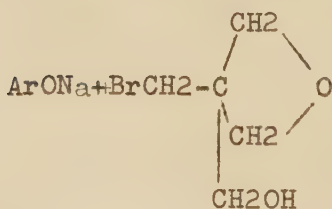
ETUDE CHIMIQUE

-:-

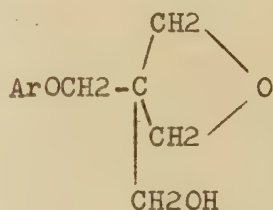
Ces substances appartiennent à un type nouveau de composés qui ont été préparés en quatre étapes à l'Institut de Pharmacologie de la Faculté de Médecine de Paris de la façon suivante (1).

I- Aryloxyméthyl-3 méthyl-3 oxétanne (V)

Ces composés intermédiaires s'obtiennent par action du bromométhyl-3 méthylol-3 oxétanne (VI) préparé selon la technique décrite par ISSIDORES et Coll. (3) sur un phénate alcalin en milieu alcoolique au reflux.



(VI)



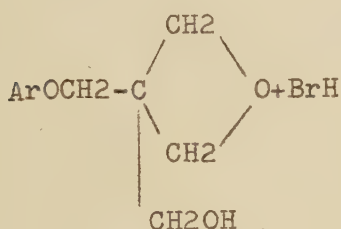
(V)

(1) J. CHEYMOL, P. PIGANOL, P. CHABRIER,
J. SEYDEN C.R. 1960 250 1498

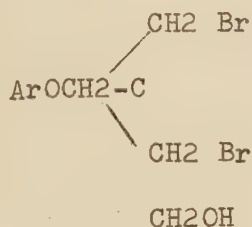
(3) C. ISSIDORES et Coll. J. Org. Chem.
1956 21 997

II- Bromométhyl-2 aryloxyméthyl-2 propane diol -I,3 (VII)

Obtenus par action de l'acide bromhydrique sur l'aryloxyméthyl-3 méthylol-3 oxétanne en suspension dans l'eau ou dissous dans le dioxanne aqueux.



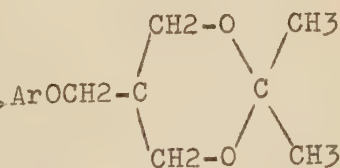
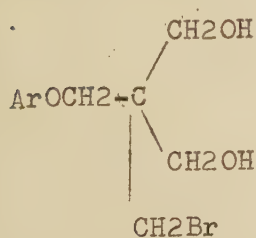
(V)



(VII)

III- Bromométhyl-5 aryloxyméthyl-5 diméthyl-2,2 dioxanne -I,3 (VIII)

Se préparent par action de l'acétone en excès sur les bromométhyl-2 aryloxyméthyl-2 propane diol -I,3 (VII) en présence d'un catalyseur acide.



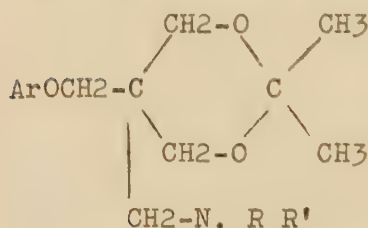
(VII)

(VIII)

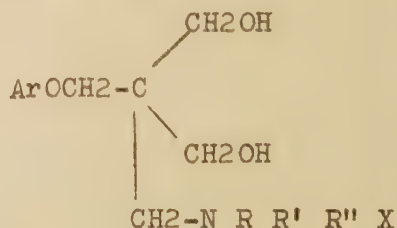
IV- Dialcoylaminométhyl-2 aryloxyméthyl-2 propane diol -I,3 (III)

Par action des amines secondaires en milieu

benzénique à 120° sur les bromométhyl-5 aryloxyméthyl-5 diméthyl-2,2 dioxanne -1,3 (VIII) on obtient les dialcoylaminométhyl-5 aryloxyméthyl-5 diméthyl-2,2 dioxanne -1,3 (IX) qui traités par l'acide chlorhydrique en milieu aqueux conduisent au chlorhydrate de dialcoylaminométhyl-2 aryloxyméthyl-2 propane diol -1,3 (III) à partir de ces derniers composés on peut passer aux sels d'ammonium quaternaire (X) en faisant agir un halogénure d'alcoyle en milieu acétonique sur la base libérée de son chlorhydrate au moyen d'une solution saturée de carbonate de potassium.

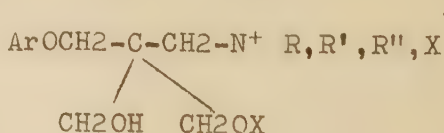


(IX)



(X)

Le tableau suivant présente les composés ayant fait l'objet de notre travail ainsi que le numéro conventionnel les désignant et leur point de fusion.



N° conventionnel	Ar	R	R'	R''	X	Point de fusion
2166 H.C.		CH ₃	CH ₃	H	Cl	155°
2167 H.C.		CH ₃	CH ₃	CH ₃	Br	204°
2168 H.C.		CH ₃	CH ₃	H	Cl	149°
2169 H.C.		CH ₃	CH ₃	CH ₃	Br	149°
2182 H.C.			CH ₂	H	Cl	185°
2184 H.C.			CH ₂	H	Cl	188°

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

-:-

Nous avons déterminé pour les six composés figurant dans le tableau précédent :

- 1°- La toxicité.
- 2°- L'activité analgésique en utilisant :
 - Le test d'Eddy (composé de référence l'amidopyrine) (1)
 - Le test d'Haffner (composé de référence la morphine)
- 3°- L'activité anticonvulsivante (crises provoquées par le pentétrazol)
- 4°- L'activité tranquillisante (test du rota rod et test de la traction).
- 5°- L'action anticholinergique (rectus abdominis de Grenouille)
- 6°- Les effets tensionnels sur le Chien.

(I) Amidopyrine : dénomination commune, spécialisé sous le nom de pyramidon.

I - TOXICITE

La dose létale 50 p.cent chez la Souris blanche a été déterminée selon KAERBER et BEHRENS, par injection intraveineuse en une minute, le volume injecté ne dépassant pas 0,6 millilitre.

Le tableau ci-dessous donne les résultats obtenus.

Composés	DL 50 Souris i/v.mg/kg	Composés	DL 50 Souris i/v.mg/kg
2166 H.C.	38	2169 H.C.	15
2167 H.C.	7	2182 H.C.	60
2168 H.C.	75	2184 H.C.	25

De plus nous nous sommes attaché dans le cas du produit n°2168 H.C. à déterminer la toxicité de ce produit par voie intrapéritonéale. Pour ce faire, nous avons pratiqué des injections intrapéritonéales de produit à doses croissantes de 25 mg en 25 mg et nous avons pris comme dose létale 50 p.cent la dose qui entraînait la mort de la moitié des Souris. Nous avons expérimenté sur des lots de dix Souris par dose de produit.

La dose létale 50 p.cent intrapéritonéale du 2168 H.C. est de 300 mg/kg. L'écart des doses létales 50 p.cent intraveineuse et intrapéritonéale paraît considérable.

Il faut remarquer que lors de l'injection intrapéritonéale il se produit un abondant

épanchement par réaction du péritoïne au bout de 15 minutes. Cet écart de doses peut être dû à l'épanchement de liquide intra-péritonéal.

· II - ACTIVITE ANALGESIQUE

a - Méthode thermique de contact, TEST D'EDDY

Elle s'inspire du principe établi par WOOLFE et MAC DONALD en 1944 : ils placent une Souris sur une plaque chauffée progressivement jusqu'à 70° et observent les différentes réactions de l'animal suivant les paliers de la température.

MAC DONALD en 1946 puis EDDY reprennent cette méthode en maintenant la plaque de cuivre à une température fixe de 55°5, celle-ci étant réalisée par l'ébullition d'un mélange acétone-formiate d'éthyle, dont les vapeurs sont recueillies par un réfrigérant ascendant.

En 1951, CHEN , avec le même appareil, prend comme seuil le léchage des pattes antérieures et non plus le saut de la Souris.

Enfin BOISSIER en 1956, perfectionne l'appareil de chauffage en utilisant l'acétone seule.

L'appareil utilisé ici est celui mis au point par Monsieur le Professeur LECHAT. Il comporte une plaque d'aluminium disposée sur un récipient muni d'un réfrigérant ascendant, contenant du méthanol, et chauffé par un réchaud électrique. L'ébullition en circuit fermé maintient la température cons-

tante à 64°7. Le léchage des pattes antérieures est pris comme seuil d'apparition de la douleur.

Afin que les résultats soient significatifs, nous opérons sur des lots de quinze à vingt Souris, provenant de la même souche, et dont le poids ne dépasse pas 20 grammes.

Dans un premier temps on détermine le seuil d'apparition de la douleur sur un lot de 15 à 20 Souris blanches ; pour chaque Souris, on obtient un temps de réaction, temps de réaction qui est variable : il va de 2 secondes à 10 secondes, il est en moyenne de 4,5 secondes. Il est facile alors d'établir un temps de réaction moyen pour le lot de 20 Souris, temps qui sera pris comme temps de réaction témoin.

Dans un deuxième temps, après injection du produit par voie sous-cutanée, on effectue les mêmes mesures, on établit un temps de réaction moyen pour le lot des 20 Souris qui ont reçu le produit. Il est facile alors de calculer la différence entre le deuxième et le premier temps de réaction, différence qui mesure l'activité analgésique du produit que l'on étudie. La réponse au test est le léchage des pattes antérieures, ou le bond, ou la fuite dans un délai pris arbitrairement de 45 secondes.

On expose les Souris sur le plateau chauffant, deux fois, une première fois 30 minutes après l'injection du produit, une seconde fois 90 minutes après l'injection.

Le produit est administré à une dose égale au quart de la dose léthale 50 p.cent par voie intra-veineuse. Ce quart de la DL 50 p.

cent est administré par voie sous-cutanée au niveau du cou de l'animal entre les deux omoplates. La dilution est faite de manière à injecter un volume constant de 0,5 millilitre par 20 grammes de poids d'animal.

On note à l'aide d'un chronomètre le temps de réaction, l'altération de la motricité, la persistance de signes de défense ou de fuite, le comportement anormal.

On emploie un lot d'animaux de 15 à 25 unités par dose de produit. Les résultats obtenus sont présentés :

1°- Par des tableaux indiquant :

- le nombre des animaux utilisés pour chaque produit
- pour chaque animal : le seuil normal de la douleur
le temps de réaction noté 30 et 90 minutes après l'injection
- la somme moyenne des seuils normaux.
- la somme des autres temps de réaction et leur écart avec la somme correspondante aux seuils normaux
- le pourcentage d'analgésie.

2°- Par des courbes action/temps, l'intensité de l'analgésie étant portée en ordonnée.

3°- Par des tableaux indiquant :

- le temps de réaction moyen témoin (TRm témoin)
- le temps de réaction moyen 30 minutes (TRm30)
- le temps de réaction moyen 90 minutes (TRm90)
- l'augmentation en pourcentage du temps de réaction témoin moyen au bout de 30 et 90 minutes après l'injection du produit à examiner.

Souris bl.	Seuil	Produit n° 2166 H.C.	Temps de réaction mesuré après	
			30 mn	90 mn
1	6	2.166 H.C.	7	6
2	5		5	4,5
3	4		5	4
4	5		6	6
5	4	à	5	3,5
6	6		6	6,5
7	8	9,5 mg/kg	9	7
8	7		7	5
9	5	par	6,5	3
10	5		6	4
11	6	voie	6,5	7
12	4		5	3
13	4	sous	4	2
14	5		5	4,5
15	4	cutanée	5	3
16	5		6	6,5
17	6		7	7
18	10		11	9
19	5		6	3,5
Somme des 104 seuils			118	95
Différence av.somme des seuils normaux			14	Seuil in- férieur
Pourcenta- ge d'anal- gésie :			13 %	
TRm témoin : 5,5			TRm30 : 6,2	
Pourcentage d'augmen- tation du TRm témoin :			13 %	

Sou- ris bl.	Seuil	Produit n° 2.167 H.C.	Temps de réaction me- suré après		
			30 mn	90 mn	
1	4	2.167 H.C. à 1,75 mg/kg par voie sous cutanée	4	5	
2	5		6	5,5	
3	6		6	7	
4	4,5		5	6	
5	6		5	5	
6	5		5	6	
7	6		6	6	
8	4		5	5	
9	4,5		5	6	
10	7		8	7,5	
11	5		5,5	6	
12	5,5		6	6	
13	4,5		5,5	4,5	
14	3,5		4	4	
15	6		6	6,5	
16	4		4	5	
17	4,5		4,5	4	
18	3		4	3,5	
19	6		4,5	5	
20	5,5		4,5	5	
21	4,5		5	5,3	
22	5		5,5	5	
23	6		5	4,5	
Somme des 115 seuils			119	117	
Différence avec somme des seuils normaux			4	2	
Pourcentage d'analgésie :			3,5 %		

Sou- ris bl.	Seuil	Produit n° 2.168 H.C.	Temps de réaction mesuré après		
			30 mn	90 mn	
1	5	2.168 H.C. 18,75 mg/kg par voie sous cutanée	7	6	
2	8,5		12	10	
3	4		6	5	
4	8		12	10	
5	5		7,5	6,5	
6	4		6	4	
7	4,5		10	8	
8	6		8	6,5	
9	5		7,5	6,5	
10	5		7,5	5,5	
11	2,5		5,5	3	
12	4,5		7	4,5	
13	7		8	4,5	
14	5,5		6	3	
15	4		4,5	4	
16	8		8,5	5,5	
17	3		4,5	3	
18	7		11	8	
19	5		5,5	4	
20	10		18	12	
21	8,5		10	8,5	
22	4,5		6,5	5	
23	3		5	4	
24	4,5		5,5	4	
25	5		7,5	7	
Somme des 138 seuils			206	146	
Différence av.somme des seuils normaux :			68	8	
Pourcentage d'analgésie :			50 %	9 %	
TRm témoin : 5,5			TRm 30: 8,2	Trm 90: 5,8	
Pourcentage d'augmentation du Trm témoin : 50 %					

Sou- ris bl.	Seuil	Produit n° 2.169 H.C.	Temps de réaction	
			mesuré après 30 mn	90 mn
1	5	2.169 H.C. à 3,75 mg/kg par voie sous cutanée	6	5,5
2	7		6	6
3	5		8,5	6
4	3		4,5	4
5	6,5		5	6
6	3,5		3,5	3
7	6,5		8	6
8	6,5		5,5	6
9	4,5		6	5
10	6,5		7	6,5
11	5,5		6,5	6
12	3,5		5	4
13	7,5		7	7
14	5		7,5	6
15	5		5	4,5
16	5,5		4	4,5
17	5		6	6
18	4,5		6	5
19	3,5		3,5	4
20	7		6	6
21	7,5		7	7
22	6,5		8	7
Somme des seuils			131	121
Différence av.somme des seuils normaux :			11	1
Pourcentage d'analgésie :			9 %	

Sou- ris bl.	Seuil	Produit n° 2.182 H.C.	Temps de réaction mesuré après	
			30 mn	90 mn
1	7	2.182 H.C.	8,5	7
2	7		5,5	6,5
3	2,5		6,5	3
4	4		7	5
5	6	à	5,5	6
6	5	15 mg/kg	7,5	6
7	4		4,5	4
8	6		8	5,5
9	6		6	5,5
10	6	par voie	11	8
11	4		5,5	5
12	6		7	6,5
13	5		5,5	6
14	2,5	sous cutanée	3	4
15	3		4	3
16	3		4	5
17	6		8	7
18	5		7,5	4,5
19	6		5,5	5
20	4		5	5
21	3,5		4	4
22	4,5		5	3
23	6		7,5	5
24	5		4,5	5
25	2,5		3	3
26	7		6,5	6
Somme des 126 seuils			155	134
Différence av.somme des seuils normaux :			29	8
Pourcentage d'analgésie :			23 %	

Sou- ris bl.	Seuil	Produit n° 2.184 H.C.	Temps de réaction mesuré après 30 mn 90 mn	
1	3	2.184 H.C.	5	4
2	4,5		4,5	4,5
3	6		7	7
4	4	à	6	6
5	5	6,25 µg/kg	7	3
6	7		3	5
7	2,5		5	5,5
8	6	par	5,5	6
9	5	voie	4	2,5
10	6		4,5	4
11	7		4,5	5,5
12	7,5	sous	6,5	5,5
13	5,5	cutanée	2,5	5
14	6,5		5	6
15	7		6	6,5
Somme des 82 seuils			76	78
Différence des seuils :			Seuils inférieurs	

Sou- ris bl.	Seuil	Produit amidopy- rine	Temps de réaction me- suré après	
			30 mn	90 mn
1	5	amidopy- rine	7,5	6
2	5,5		7	5
3	4		6,5	4,5
4	3,5	50 mg/kg	7,5	3
5	3	par	5,5	5
6	4,5		6,5	4
7	5		7	5
8	6	voie	8,5	6,5
9	5,5	sous	7,5	5
10	6	cutanée	8,5	5,5
Somme des 48 seuils			72	49
Différence avec somme des seuils normaux :			24	
Pourcentage d'analgésie :			50 %	

D'après ces résultats on peut déjà remarquer :

1°- Que l'amidopyrine engendre une courbe nette et procure une analgésie rapide dépassant en durée une demi heure.

2°- Que parmi les produits étudiés, seul le 2.168 H.C. a une action analgésique aussi nette, comparable à celle de l'amidopyrine.

En effet celle-ci est identique dans son intensité : 50 p.cent d'analgésie à l'actif de chacun des deux produits. De plus les doses de chacun des deux produits injectés sont comparables :

- Amidopyrine : 50 mg/kg/s.c. la DL 50 p.cent de ce produit est 150 mg
- 2.168 H.C. : 18,75 mg/kg/s.c. la DL 50 p.cent est de 75 mg/kg

L'analgésie obtenue par le 2.168 H.C. paraît déjà avantageuse puisqu'obtenue avec le quart de la DL 50 p.cent alors qu'il faut le tiers de la DL 50 p.cent de l'amidopyrine pour obtenir un résultat identique.

Il est intéressant de noter de plus qu'avec le 2.168 H.C. il persiste au bout de 90 minutes un reliquat analgésique de 9 p.cent, reliquat qui n'existe pas dans le cas de l'amidopyrine.

b - Méthode mécanique : TEST de HAFFNER

Les méthodes mécaniques se limitent chez l'animal à utiliser la pression comme agent de stimulation. Celle-ci provoque une série

% d'analgésie

50

40

30

20

10

2.166 H.C.

30

60

90 temps

% d'analgésie

50

40

30

20

10

2.167 H.C.

30

60

90 temps

% d'analgésie

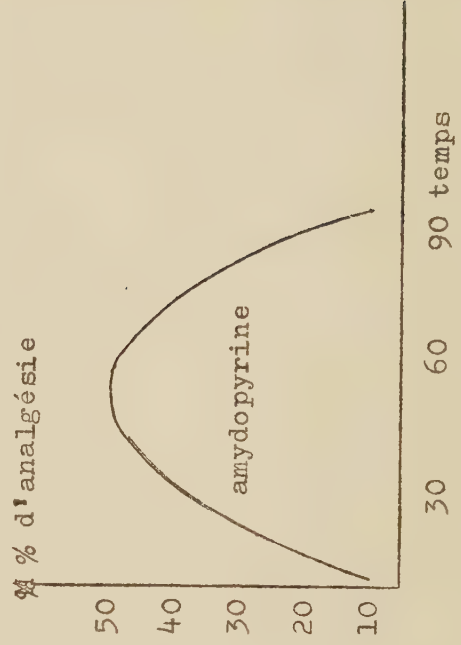
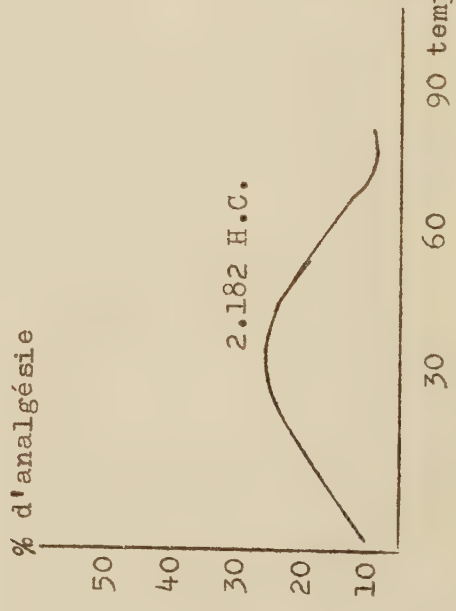
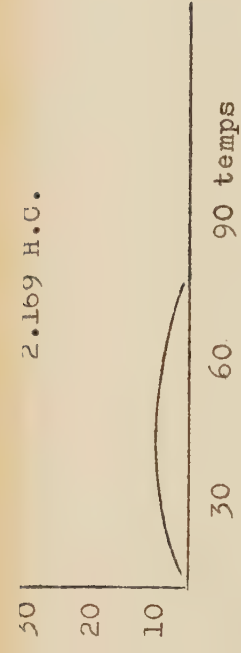
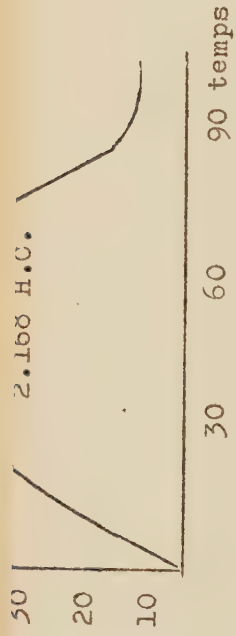
50

40

% d'analgésie

50

40



de réflexes se traduisant par le cri, l'agitation et la morsure.

La technique de HAFFNER (1929) qui est à l'origine de la méthode utilisée, consiste à placer une pince à artère revêtue de caoutchouc à la base de la queue de la Souris. L'animal normal se retourne, crie, s'agite et mord l'instrument pour s'en débarrasser. Lorsque la pression est suffisante, c'est-à-dire ni trop faible ni trop forte pour une pince convenablement choisie, certains animaux ne réagissent pas : ils sont éliminés.

Le seuil d'analgésie étant apprécié selon la loi du tout ou rien, une Souris qui ne réagit pas au bout des 30 secondes que dure l'expérience est considérée comme analgésiée.

Cette technique a été reprise par de nombreux auteurs, notamment par BIANCHI (1954) qui insiste sur le fait que le retournement de la tête de la Souris vers la pince met en jeu des centres nerveux supérieurs, par BUCHEL (1956) qui note l'agitation ainsi que la fréquence des morsures de la pince. Nous choisissons ici une pince à carotide gainée d'un morceau de tube en caoutchouc de telle façon que le pourcentage des animaux répondant à la stimulation soit compris entre 60 et 80 p.cent. Les Souris ne réagissant pas au bout de 30 secondes sont éliminées.

Après injection du produit par voie sous-cutanée nous notons à 30 et à 60 minutes après l'injection le retournement de l'animal et la morsure de la pince qui semble être la réaction la plus significative. Seules les Souris ne présentant aucune réaction sont considérées comme analgésiées.

Pour chaque produit, nous avons injecté deux doses différentes : l'une égale à la DL 50 p.cent iv., l'autre égale à la moitié de la DL 50 p.cent iv.

Les résultats sont présentés sous forme de tableaux indiquant le nombre de Souris utilisées pour chaque produit, le nombre de Souris analgésiées, enfin le pourcentage d'analgésie pour chaque dose et chaque temps.

Sou- ris bl. n°	Produit n° 2166 H.C.	30	60	Sou- ris bl. n°	Produit n° 2166 H.C.	30	60
1		-	-	1		-	-
2	2166 H.C.	+	+	2	2166 H.C.	-	-
3		-	-	3		+	-
4	à	+	-	4	à	+	+
5		+	-	5		-	-
6	38 mg/kg	-	-	6	19 mg/kg	-	-
7		+	+	7		+	-
8		+	-	8		-	-
9	par	+	-	9	par	-	-
10		-	-	10		-	-
11	voie	+	-	11	voie	+	-
12		-	-	12		-	-
13	sous	-	-	13	sous	-	-
14		+	+	14		+	-
15	cutanée	-	-	15	cutanée	-	-
16		+	-	16		-	-
17		-	-	17		-	-
18		+	+	18		+	+
19		-	-	19		-	-
20		-	-	20		+	-
21		+	-	21		-	-
22		+	-	22		-	-
23		-	-	23		-	-
24		-	-				
25		-	-				

Nombre de Sou-
ris analgé-
siées

12 4

7 2

Pourcentage
d'analgesie:

48% 16%

30% 8%

Sou- ris bl.	Produit n° 2168 H.C.	30	60	Sou- ris bl.	Produit n° 2168 H.C.	30	60
1		+	+	1		-	-
2		+	-	2		-	-
3		+	+	3		-	-
4		+	+	4		+	-
5		+	+	5		-	-
6	2168 H.C	-	-	6	2168 H.C	-	-
7		+	-	7		-	-
8	à	+	+	8	à	-	-
9		+	-	9		-	-
10	75 mg/kg	+	+	10	37,5 mg/kg	+	+
11		-	-	11		-	-
12		+	+	12		+	+
13	voie	+	-	13	voie	-	-
14		-	-	14		-	-
15	sous	+	-	15	sous	-	-
16		+	-	16		+	+
17	cutanée	+	+	17	cutanée	+	-
18		+	-	18		-	-
19		+	+	19		+	-
20		-	-	20		-	-
21		+	-	21		-	-
22		+	+	22		+	+
23		+	+	23		+	-
24		+	-	24		-	-
25		+	+	25		-	-
26		-	-	26		+	+
27		+	+	27		-	-
28		+	-	28		-	-
29		+	+	29		-	-
30		+	-	30		+	+
31		+	-	31		-	-
32		+	+	32		+	+
33		+	-	33		-	-
34		+	-	34		+	-
35		+	-	35		+	+
36		+	-	36		-	-
37		+	-	37		+	-
38		+	-	38		-	-
Nbre Souris				39		+	-
analgésiées:				40		-	-
% analgésie:				41		-	-

Souris blanches	Produit n° 2.168 H.C.	30	60
41		-	-
42		+	-
43		-	-
44	2.168 H.C	-	-
45		+	+
46	à	-	-
47		-	-
48	37,5 mg/kg	+	+
49		-	-
50	par	+	-
51		+	-
52	voie	-	-
53		+	+
54	sous	-	-
55		-	-
56	cutanée	+	-
57		-	-
58		+	-
59		+	+
60		-	-
61		+	-
62		-	-
63		+	-
64		+	-
65		-	-
66		-	-
67		-	-
68		-	-

Nombre de Souris analgésiées: 26 12

Pourcentage d'analgésie : 38% 17%

Sou- ris bl.	Produit n° 2182 H.C	30	60	Sou- ris bl.	Produit n° 2182 H.C	30	60
1	2182 H.C	-	-	1	2182 H.C	-	-
2		+	-	2		-	-
3	à	-	-	3	à	-	-
4		-	-	4		-	-
5	30 mg/kg	+	-	5	15 mg/kg	+	-
6		-	-	6		-	-
7	par	-	-	7	par	-	-
8		+	+	8		-	-
9	voie	-	-	9	voie	-	-
10	s/cutanée	-	-	10	s/cutanée	-	-

Nombre de Sou-
ris analgé-
siées :

3 1

1 0

Pourcentage

d'analgesie : 30% 10%

10%

Sou- ris bl.	Produit n° 2184 H.C	30	60	Sou- ris bl.	Produit n° 2184 H.C	30	60
1	2184 H.C	-	-	1	2184 H.C.	-	-
2		-	-	2		-	-
3	à	-	-	3	à	-	-
4		+	-	4		-	-
5	25 mg/kg	-	-	5	25 mg/kg	-	-
6	par	-	-	6	par	-	-
7	voie	-	-	7	voie	-	-
8		-	-	8		-	-
9	sous	-	-	9	sous	-	-
10	cutanée	-	-	10	cutanée	-	-

Nombre de Sou-
ris analgé-
siées :

1 0

0 0

Pourcentage

d'analgesie : 10%

Souris blanches	Produit Amidopyrine	30	60
1	Amidopyrine à 200 mg/kg voie sous cutanée	-	-
2		+	+
3		+	-
4		-	-
5		+	+
6		-	-
7		+	+
8		-	-
9		+	-
10		-	-
11		+	+
12		-	-
Nombre de Souris analgésiées :		6	4
Pourcentage d'analgésie :		50%	33%

Les analgésies totales se situent pour chacun des produits aux temps suivants :

2166 HC.	12/25	à la 30e mn	c'est-à-dire	48 %
2167 HC	1/13	"	"	7 %
2168 HC.	33/38	"	"	87 %
2169 HC.	6/21	"	"	30 %
2182 HC.	3/10	"	"	30 %
2184 HC.	1/10	"	"	10 %
morphine	15/20	"	"	75 %
amidopy- rine	6/12	"	"	50 %

En résumé l'activité analgésique de nos produits examinés par la méthode d'HAFNER nous permet de remarquer que seul un produit le 2168 HC. possède une activité analgésique intéressante et constante.

Pour la DL 50 %, 87 pour cent à la 30e,
39 pour cent à la 60e minute sur un lot de
38 souris

Pour la DL 50 %/2 28 % à la 30e, 17 % à
la 60e mn sur un lot de 68 souris

Il faut remarquer que dans le test d'Haffner nous avons employé des doses fortes de produit (DL 50 iv.) que la dose d'amidopyrine est également forte mais qu'elle est nécessaire pour obtenir une analgésie chez l'animal, alors que chez l'homme une dose plus faible entraîne une analgésie nette.

Que dans ces conditions nous ne pouvons tenir compte des résultats obtenus par ce test que s'ils correspondent avec ceux obtenus par

le test d'Eddy. Or seul parmi nos produits le 2168 HC. donne un pourcentage d'analgésie concordant avec les deux méthodes utilisées. De plus il entre dans la classe des produits pouvant avoir une action analgésique significative définie par Jacob BLOZOVSKI (1) à propos de la méthode d'EDDY :

"On rejette les produits pour lesquels le 1/8e de la DL 50 p.cent n'accroît pas le temps de réaction moyen de façon significative".

III - ACTION ANTICONVULSIVANTE

D'après la structure chimique de nos produits, nous avons pensé qu'il serait intéressant de voir s'il n'existait pas une action anticonvulsivante. Pour cela nous avons employé la même méthode que Monsieur le Professeur Jean CHEYMOL mais en utilisant un seul corps convulsivant(2)On produit des crises convulsives chez la Souris blanche par le pentétazol (100 mg/kg/intra-péritonéal). Cette dose donne 100 p.cent de crises et 78 p.cent de morts, ce que l'on a vérifié sur un lot de 30 Souris. On injecte le produit à expérimenter puis, 15 minutes après, le produit convulsivant et l'on note le nombre, le pourcentage de mortalité et de crises ainsi que le nombre et le pourcentage de Souris protégées. Nous prenons des lots de 10 Souris par doses, et nous injectons nos produits à des doses intra-péritonéales égales à la moitié de la DL 50 p.cent iv.

(1) Jacob BLOZOVSKI. Arch.Int. Pharmacol.
1959 122 287

(2) J. CHEYMOL Arch.Int.Pharmacol. 1950 83
593

Produit	DL50 I.V.	Doses I.P.	Cri- ses	Morts	Pro- tec- tion
2166 HC.	38 mg/kg	19 mg/kg	10	9	0
2167 HC.	7 mg/kg	3,5 mg/kg	10	10	0
2168 HC.	75 mg/kg	37,5mg/kg	10	10	0
2169 HC.	15 mg/kg	7,5 mg/kg	10	9	0
2182 HC.	60 mg/kg	30 mg/kg	10	9	0
2184 HC.	25 mg/kg	12,5mg/kg	10	9	0

Après lecture de ce tableau il est facile de se rendre compte qu'aucun de nos produits ne possède une action anticonvulsivante. Il faut néanmoins remarquer que lors de l'injection intrapéritonéale de nos produits, au bout de 15 minutes il se produisait un abondant épanchement intrapéritonéal déformant l'abdomen de la Souris et que l'on mettait en évidence au moment de l'injection intrapéritonéale du pentétrazol.

IV - ACTION TRANQUILLISANTE

a - Test du rota rod (J.R. BOISSIER)

L'appareillage comprend une tige cylindrique (longueur : 1,5 mètre, diamètre 3 cm) animée d'un mouvement rotatif lent, continu,

autour de son axe. On place les 10 Souris à examiner sur la tige, séparées entre elles par des cloisons de carton. Les Souris normales composent le mouvement rotatif par une marche régulière, les Souris tranquillisées se laissent emporter par le mouvement et tombent.

On vérifie la sensibilité des Souris au test rota rod pendant 15 minutes. On élimine les animaux qui, au bout de ce temps, ne se tiennent pas correctement. On injecte le produit par voie intrapéritonéale 15 minutes après la cessation du test préliminaire, puis, 15 minutes après, on vérifie la sensibilité de ces animaux au test du rota rod, ceci pendant une minute. On compte les animaux tombés. On recommence au bout de 30 minutes, puis toutes les trente minutes pendant une heure et demie. On utilise un lot de 10 Souris par doses de produit.

b - Test de la traction (Mme COURVOISIER)

L'animal est accroché par ses pattes antérieures à un fil tendu horizontalement entre deux poteaux. On le maintient entre le pouce et l'index au niveau de la face postérieure du cou. Tout animal qui ne parvient pas en un temps donné (5 secondes) à effectuer un rétablissement qui amène au moins une de ses pattes postérieures à toucher le fil est considéré comme soumis à une action sédatrice.

Produit n° conven- tionnel	Doses I.P.	Traction		Rota rod	
		Temps	Sour. tomb.	Temps	Sour. tomb.
2168 HC.	19 mg/kg	15	0	15	1
		30	0	30	1
		60	0	60	0
		1	0	1	0
2167 HC.	3,5 mg/kg	15	0	15	0
		30	0	30	0
		60	0	60	0
		1	0	1	0
2168 HC.	17,5mg/kg	15	0	15	0
		30	0	30	0
		60	0	60	1
		1	0	1	0
	75 mg/kg	15	2	15	2
		30	2	30	0
		60	0	60	1
		1	0	1	0
	200mg/kg	15	8	15	8
		30	8	30	8
		60	2	60	1
		1	0	1	0
2169 HC.	7,5 mg/kg	15	0	15	0
		30	0	30	0
		60	0	60	0
2182 HC.	15 mg/kg	15	0	15	0
		30	0	30	1
		60	0	60	1
		1	0	1	0
2184 HC.	12,5mg/kg	15	0	15	0
		30	0	30	8
		60	0	60	0
		1	0	1	0

D'après le tableau de nos résultats, nous voyons qu'aucun de nos produits ne présente une action tranquillisante nette. Dans le cas du 2168 H.C. nous avons essayé d'injecter une dose très forte (200 mg/kg).

Au bout de 15 minutes, les animaux présentaient une torpeur sans assoupissement, une relaxation musculaire complète, un trouble important de la statique avec impossibilité de la station debout mais agitation des pattes postérieures assimilable à un réflexe de fuite.

L'animal recouvre sa mobilité et ses réflexes de rétablissement en 45 minutes environ.

Cependant il faut remarquer que, si pour cette dose 100 p.cent des animaux sont soumis par le produit à une action tranquillisante, on note 20 p.cent de mortalité dans les 15 premières minutes. Rappelons que la DL 50 p.cent intrapéritonéale de 2168 H.C. est de 300 mg/kg.

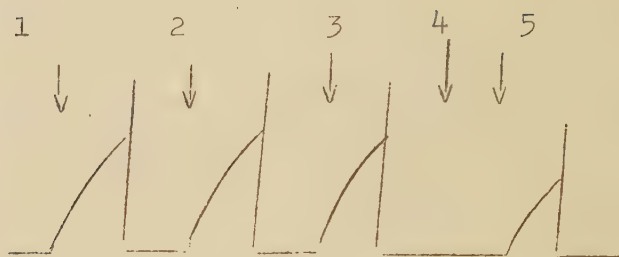
V - ACTION ANTICHOLINERGIQUE

Pour étudier cette action nous avons employé la technique décrite par GARCIA de JALON en 1947 qui utilise le muscle rectus abdominis de Grenouille. La Grenouille est décapitée puis démédullée. On pratique une incision médiane de la peau sur la région ventrale puis une incision médiane ventrale sur la ligne blanche, enfin deux incisions latérales inférieures et supérieures perpendiculaires à l'incision principale. On passe

un fil à un millimètre du bord libre au niveau de ces deux dernières incisions. On peut alors détacher le rectus par une incision verticale et latérale. On plonge aussitôt la préparation dans la solution de Ringer, l'oxygénation du liquide du bain est réglée à 60 bulles par minute, on pratique deux ou trois lavages et on laisse reposer la préparation pendant deux heures. On vérifie la sensibilité de la préparation à l'acétylcholine : il faut obtenir trois réponses identiques pour une même dose d'acétylcholine. On laisse agir le produit au contact de la préparation pendant une minute puis on ajoute dans le bain la quantité d'acétylcholine qui donne les trois réponses identiques, quantité que l'on laisse agir pendant une minute.

On lave abondamment et on note la différence de réponse à l'acétylcholine avant et après action du produit à étudier. Les résultats sont enregistrés sur un cylindre recouvert d'un papier noirci et présentés comme suit.

Produit n° 2166 H.C.



En 1, 2 et 3, nous avons ajouté au bain de la préparation 20 microgrammes d'acétylcholine, nous voyons que nous avons obtenu trois réponses identiques dans leur sens et leur intensité.

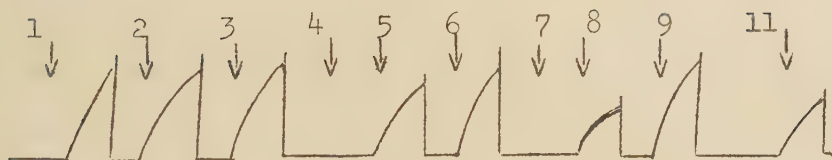
En 4, nous avons ajouté 5 milligrammes de 2166 H.C. que nous avons laissé agir pendant une minute au contact de la préparation.

En 5, à la fin de cette minute, nous avons ajouté 20 microgrammes d'acétylcholine et nous avons noté la réponse de la préparation à cette dose d'acétylcholine après action du produit pendant une minute. Nous voyons que le sens de la réponse est identique, mais que l'intensité est diminuée de moitié .

o

o o

Produit n° 2167 H.C.



En 1, 2 et 3, nous avons ajouté à la préparation 20 microgrammes d'acétylcholine, nous voyons que nous avons obtenu trois réponses identiques dans leur sens et leur intensité.

En 4, nous avons ajouté au bain 50 microgrammes de 2167 H.C. que nous avons laissé agir au contact de la préparation pendant une minute.

En 5, à la fin de cette minute, nous avons ajouté 20 microgrammes d'acétylcholine au bain et nous avons noté la réponse de la préparation.

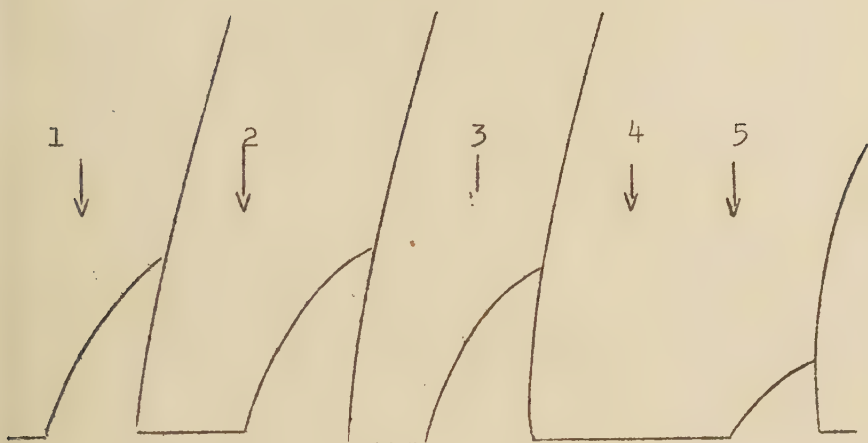
Après quelques minutes de repos, nous avons ajouté au bain 20 microgrammes d'acétylcholine et nous avons obtenu en 6 une réponse identique à celles obtenues en 1, 2 et 3 et nous avons ajouté en 7 une dose de 100 microgrammes de produit 2167 H.C. et nous avons noté en 8 la réponse de la préparation à 20 microgrammes d'acétylcholine ajoutés au bout d'une minute de contact avec le produit à étudier.

En 9, la réponse de la préparation à l'acétylcholine est redevenue égale à ce qu'elle était en 1, 2 et 3 et nous avons ajouté en 10 une dose de 75 microgrammes de produit; en 11, nous avons de nouveau noté la réponse à 20 microgrammes d'acétylcholine.

Nous voyons que la réponse de la préparation à 20 microgrammes d'acétylcholine est diminuée de moitié pour une dose de 2167 H.C. égale à 75 microgrammes.

°
° °

Produit n° 2168 H.C.

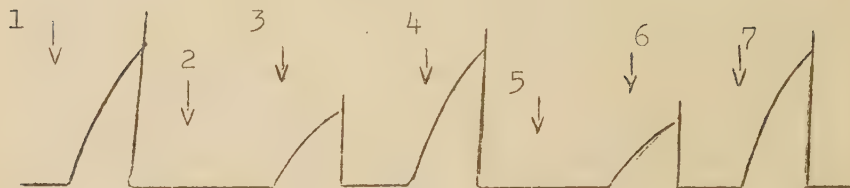


En 1, 2 et 3, nous avons ajouté au bain de la préparation 5 microgrammes d'acétylcholine et nous avons obtenu trois réponses identiques dans leur sens et leur intensité.

En 4, nous avons ajouté 4 milligrammes de 2168 H.C. que nous avons laissé agir pendant une minute et en 5, nous avons noté la réponse de la préparation à 5 microgrammes d'acétylcholine.

Nous voyons que cette réponse est diminuée de moitié par l'adjonction au bain d'une dose de 4 milligrammes de 2168 H.C.

Produit n° 2169 H.C.



En 1, nous avons ajouté au bain de la préparation 20 microgrammes d'acétylcholine et nous avons noté la réponse.

En 2, nous avons ajouté 100 microgrammes de 2169 H.C.. En 3, la dose d'acétylcholine initiale de 20 microgrammes.

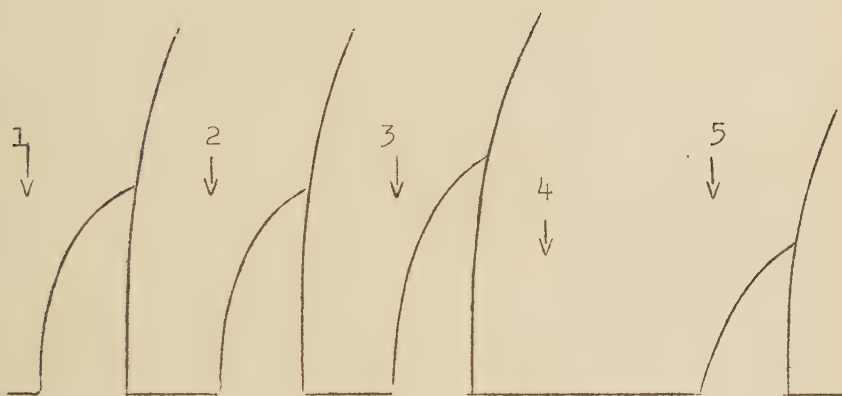
En 4, après quelques minutes de repos, nous avons ajouté 20 microgrammes d'acétylcholine et nous avons obtenu une réponse identique à celle obtenue en 1.

En 5, nous avons ajouté au bain une nouvelle dose de 100 microgrammes de 2169 H.C. et nous avons obtenu en 6, après avoir ajouté 20 microgrammes d'acétylcholine, une réponse identique à celle obtenue en 3.

En 7 adjonction de 20 microgrammes d'acétylcholine.

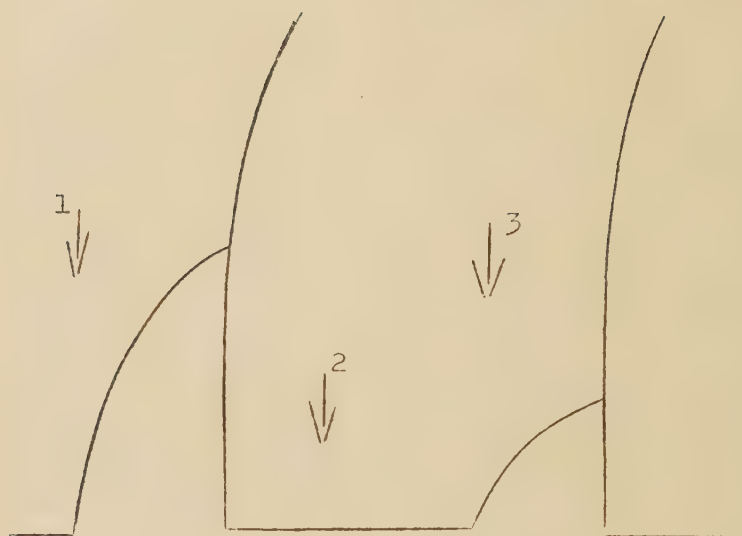
Nous voyons que la réponse de la préparation à 20 microgrammes d'acétylcholine est diminué de moitié pour une dose de 2169 H.C. égale à 100 microgrammes.

Produit n° 2182 H.C.



En 1, 2 et 3, nous avons ajouté au bain de la préparation 10 microgrammes d'acétylcholine et nous avons obtenu trois réponses identiques dans leur sens et leur intensité.

En 4, nous avons ajouté 600 microgrammes de 2182 H.C. que nous avons laissé agir pendant une minute et nous avons noté en 5 la réponse de la préparation à 10 microgrammes d'acétylcholine.

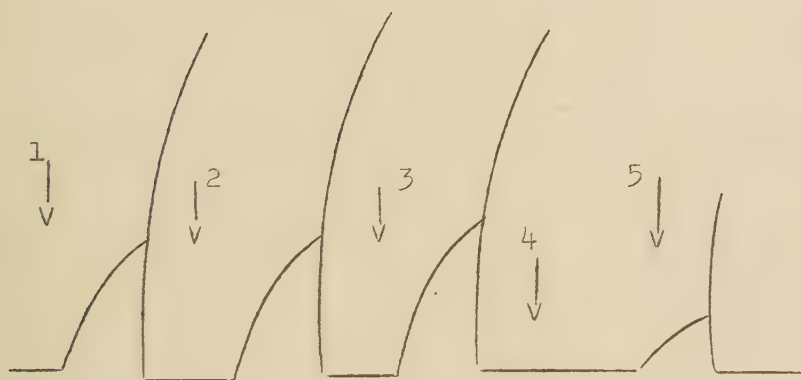


En 1, nous avons ajouté au bain 10 microgrammes d'acétylcholine et nous avons obtenu une réponse identique à celle du tracé précédent.

En 2, nous avons ajouté au bain 750 microgrammes de 2182 H.C. et nous avons noté en 3 la réponse à 10 microgrammes d'acétylcholine.

Nous voyons que la réponse à l'acétylcholine est diminuée de moitié pour une dose de produit égale à 750 microgrammes.

Produit n° 2184 H.C.



En 1, 2 et 3, nous avons ajouté au bain de la préparation 10 microgrammes d'acétylcholine, nous voyons que nous avons obtenu trois réponses identiques dans leur sens et leur intensité.

En 4, nous avons ajouté 500 microgrammes de 2184 H.C. et nous avons noté en 5, au bout de une minute la réponse de la préparation à 10 microgrammes d'acétylcholine.

Nous voyons que la réponse de la préparation à 10 microgrammes d'acétylcholine est diminuée de moitié pour une dose de 2184 H.C. égale à 500 microgrammes.

Au terme de cette étude sur l'action anticholinergique de nos produits, nous voyons que tous les produits ont une action spasmodique sur ce test mais que cette dernière est modeste eu égard aux doses de produit que nous avons employées.

En effet, pour réduire de moitié l'action de l'acétylcholine sur le muscle rectus abdominis de grenouille, il faut :

2166 HC	5 milligrammes
2168 HC	4 milligrammes
2182 HC	750 microgrammes
2184 HC	500 microgrammes

Doses assez considérables si on les compare à celles de D-Tubocurarine, de 5 à 20 microgrammes qui réduisent de moitié l'action de l'acétylcholine.

Seuls les produits 2167 HC et 2169 HC dont il faut respectivement 75 et 100 microgrammes possèdent une action assez nette, mais il faut savoir que ce sont des dérivés d'ammonium quaternaire et que les actions spasmodiques sont plus dues à la présence de ce groupement ammonium quaternaire qu'à la molécule elle-même.

IV - ACTION SUR LA TENSION ARTERIELLE

L'étude se fait sur un chien endormi par le chloralose 10 centigrammes/kg de poids

d'animal. Pendant toute la durée de l'expérience l'animal est soumis à la respiration artificielle. On mesure les variations de la tension artérielle par l'intermédiaire d'une canule en verre introduite dans la carotide. On injecte le produit dont on étudie les effets tensionnels par voie intraveineuse à la dose de un dixième de la D.L. 50 pour cent souris par kilo de chien.

Les résultats sont enregistrés sur un cylindre recouvert d'un papier noirci. Tous les produits ont été étudiés de cette manière, mais nous présentons seulement les courbes enregistrées pour les composés 2168 HC et 2169 HC avant et après atropine, comme exemple.

Produit n° 2168 H.C.

Chien mâle de 14 kg

Ligne supérieure : temps en secondes

Ligne inférieure : pression carotidienne

En 1, injection de 0,5 microgramme d'acétylcholine :/ kilo

En 2, injection de 7,5 microgrammes de 2168 H.C. / kilo.

Nous voyons que le produit a une action hypotensive nette mais cependant non comparable pour ce qui est de la dose à celle de l'acétylcholine.

Produit n° 2168 H.C. Action après atropine

Chien mâle de 14 kg

Ligne supérieure : temps en seconde

Ligne inférieure : pression carotidienne

En 3, injections de 0,5 microgramme d'acétylcholine / kilo

En 4, injection de 7,5 milligrammes de 2168 H.C. :/ kilo

Nous voyons que l'action hypotensive du produit n'est nullement influencée par l'injection préalable de 1 milligramme d'atropine / kilo.

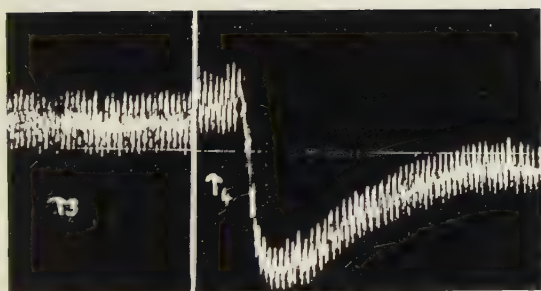
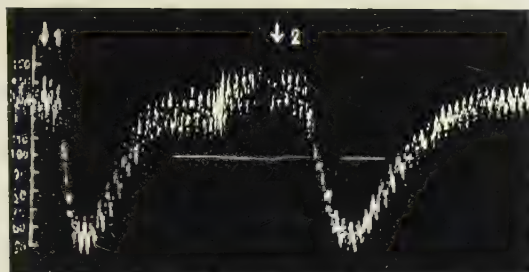
Produit n° 2169 H.C.

Chien mâle de 14 kg

Ligne supérieure : pression carotidienne

Ligne inférieure : temps en secondes

En 1, injection de 1,5 milligrammes de 2169 H.C. / kilo.



Produit n° 2168 H.C.

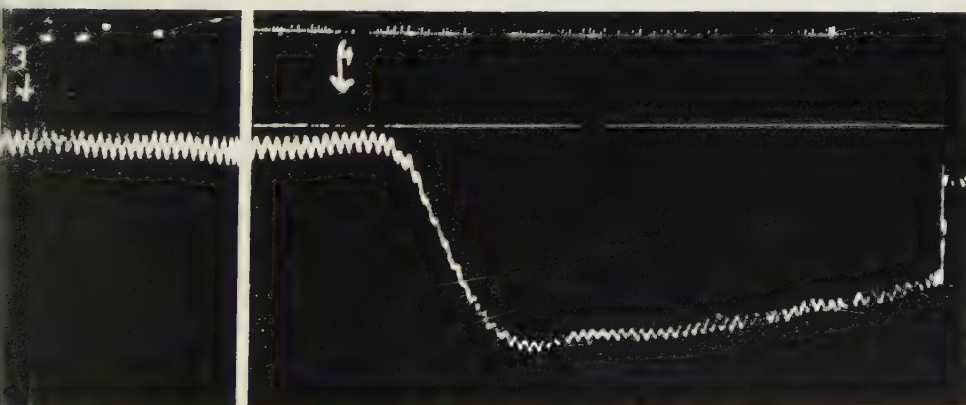
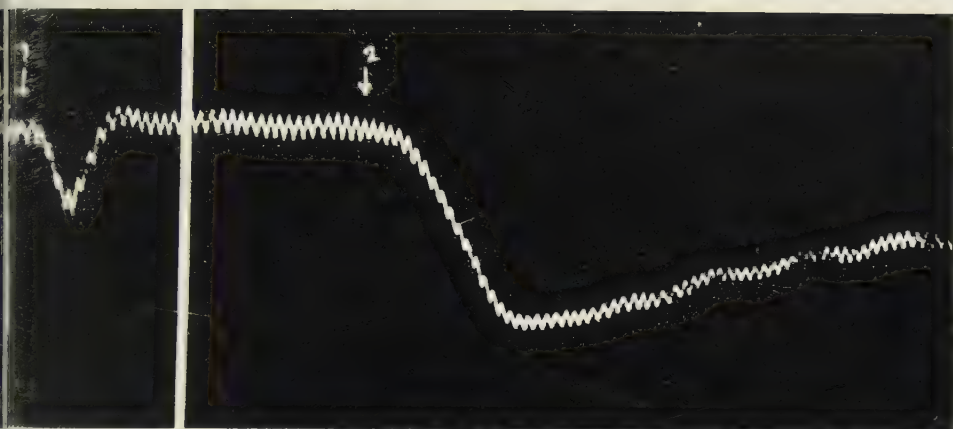
Chien femelle de 16 kg. En 1, injection de 4 microgrammes d'acétylcholine.

En 2, injection de 7,5 milligrammes de 2168 H.C.

Même chien. Pression carotidienne après injection de 1 mg. d'atropine / kilo.

En 3, injection de 4 microgrammes d'acétylcholine / kg.

En 4, injection de 7,5 milligrammes de 2168 H.C. / kg.



Produit N° Conventionnel	Action hypo- tensive	Action après atropine
2168 H.C.	++	++
2167 H.C.	0	0
2168 H.C.	+++	+++
2169 H.C.	++++	++++
	Hypotension beaucoup plus durable non modifiée par l'atropine, paraît supérieure à celle provoquée par l'acétylcholine.	
2182 H.C.	+	Légèrement augmentée par l'atropine
2184 H.C.	(+) Hypotension légère très lente à s'établir, augmentée légèrement par l'atropine	

CONCLUSIONS

-:-

Les six composés étudiés peuvent être divisés en deux groupes.:

1° - Les dérivés de l' α -naphtol (2166. 2167. 2184) H.C.

2° - Les dérivés de son isomère le β -naphtol (2168. 2169. 2182) H.C.

Dans chaque groupe, il y a lieu de distinguer :

1° - Les sels d'amine tertiaire différents par la nature de l'amine.

-N (CH₃)₂ (diéthylamino) 2166 H.C.
2168 H.C.

-N  CH₂ (pipéridino) 2182 H.C.
2184 H.C.

2° - Les sels d'ammonium quaternaire (bromométhylate dérivant des bases 2166 H.C. et 2168 H.C.) c'est-à-dire les composés 2167 H.C. et 2169 H.C.

Les résultats obtenus au cours de ce travail peuvent être résumés ainsi :

TOXICITE

Les dérivés de l' α -naphtol (2168.2167. 2184 H.C.) sont plus toxiques que les dérivés du β -naphtol (2168.2182 H.C.). Dans les deux séries les dérivés pipéridiniques (2182 H.C. 2184 H.C.) sont plus toxiques que les dérivés diéthylamino (2166 H.C. 2168 H.C.).

Les sels d'ammonium quaternaire (2167 H.C. 2169 H.C.) sont plus toxiques que les sels d'amine tertiaire dont ils dérivent (2166 H.C. 2168 H.C.)...

ACTIVITE ANAIGESIQUE

Les deux méthodes utilisées pour évaluer l'activité analgésique des six composés étudiés (test d'Eddy, test de Haffner) comparativement d'une part à la morphine (test de Haffner), d'autre part au pyramidon (test d'Eddy) ont mis en évidence les puissantes propriétés analgésiques de la substance désignée sous le numéro conventionnel 2168 H.C. Ce composé dans les deux cas, test d'Eddy, test de Haffner montre une activité analgésique égale ou supérieure à celle de la substance de référence (pyramidon ou morphine). Les cinq autres composés manifestent une action analgésique beaucoup plus discrète.

AUTRES ACTIVITES

Les six substances étudiées ne sont douées ni d'activité anticonvulsivante, ni d'activité tranquillisante, elles ont toutes une action hypotensive non modifiée par l'atropine. Seule exception le 2167 H.C. ne manifeste aucune activité de cet ordre alors que son isomère le 2169 H.C. exerce parmi les

